

диализных растворах / Н. И. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 4. – С. 93–103.

17. Руководство 42-3.5:2004 «Руководство по качеству. Лекарственные средства. Валидация технологических процессов». – Киев, 2004. – 24 с.

18. Гудзь, Н. И. Дослідження залежності фізико-хімічних властивостей глюкозолактатногідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів від концентрації натрію лактату та натрію гідрокарбонату / Н. И. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 71–76.

19. Гудзь, Н. И. Визначальні чинники у розкладі глюкози в лактатних розчинах для перитонеального діалізу / Н. И. Гудзь // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матер. наук.-практ. конференції з міжнародною участю, Тернопіль, 27–28 вересня 2013 р. – Тернопіль, 2013. – С. 94–98.

20. Физическая и коллоидная химия: Учеб. для фарм. вузов и факультетов / Под ред. К. И. Евстратовой. – М.: Высш. шк., 1990. – 487 с.

21. Гудзь, Н. И. Вивчення фізико-хіміч-

них властивостей глюкозогідрокарбонатних перитонеальних діалізних розчинів / Н. И. Гудзь // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 6. – С. 68–74.

22. Гудзь, Н. И. Стабільність глюкозоелектролітних розчинів з вмістом глюкози 1,5% і 4,25% / Н. И. Гудзь // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Випуск XXIV. – С. 85–86.

23. Борисенко, Т. А. Оптимізація технологічного процесу виробництва гіперосмолярного розчину для перитонеального діалізу / Т. А. Борисенко, Н. И. Гудзь, Р. С. Коритнюк // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №3. – С. 43–46.

Адрес для корреспонденции:

79010, Украина,
г. Львов, ул. Пекарская, 75,
Львовский национальный
медицинский университет
им. Данила Галицкого,
кафедра технологии лекарств
и биофармации,
+38 (032) 276-85-84,
e-mail: natali_gudz@ukr.net,
Гудзь Н. И.

Поступила 26.03.2015 г.

С. Э. Ржеусский, В. В. Кугач

РАЗРАБОТКА ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В статье представлены результаты исследования по разработке вагинальных суппозиториев с наночастицами серебра. Выбран состав вспомогательных веществ (основа – макрогол 1000), определены основные параметры технологического процесса: температура приготовления суппозиторной массы, время диспергирования субстанции, условия и время охлаждения. Показано, что опытные и опытно-промышленные серии суппозиториев полностью соответствуют спецификации проекта фармакопейной статьи. Они имеют отклонения от номинального значения массы не более 0,63%, отклонения от номинального содержания повидаргола не более 3,34%, приемлемые время распадаемости и микробиологическую чистоту.

Установлен широкий антимикробный спектр действия суппозиториев по отношению к грамотрицательным, грамположительным микроорганизмам, грибам.

Ключевые слова: суппозитории, наночастицы серебра, повидаргол, антимикробная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Наночастицы металлов проявляют выраженную биологическую активность [1].

Известно, что они действуют на организмы на уровне ферментов, регуляторных биосистем, клеток, органов и организма в целом [2].

В последние годы ряд исследований посвящены наночастицам серебра [3, 4]. Среди всех металлов серебро обладает наиболее выраженным бактерицидным, противовирусным, фунгицидным и иммуномодулирующим действием [5], оставаясь при этом малотоксичным [6]. Серебро представляет интерес потому, что его действие специфично не по виду микроорганизма, как у антибиотиков, а по клеточной структуре. Его действию подвержены клетки бактерий, вирусы и другие организмы без клеточной стенки. Клетки млекопитающих имеют другой, более плотный тип мембраны, и серебро по отношению к ним неактивно [5].

Особый интерес к антимикробному действию наночастиц серебра связан с распространением штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. Антибиотикорезистентность объясняется разными причинами: уменьшением проницаемости клеточной оболочки бактерий, изменением структуры и физиологии микроорганизмов, выработкой клетками мишенями специфических энзимов, разрушающих молекулы лекарственных средств [7]. В отличие от антибиотиков, серебро во многом лишено недостатков, связанных с проблемой резистентности к нему патогенных микроорганизмов [5, 8].

Одно из возможных применений действующих веществ с такими свойствами – это лечение эрозии шейки матки. Данное заболевание встречается у 40% женщин и представляет собой дефект слизистой оболочки наружной части шейки матки [9]. Пусковым механизмом в развитии заболевания чаще всего служит инфекция [10].

Для Республики Беларусь актуальной является задача создания готовых лекарственных средств, обладающих пролонгированным противомикробным действием [11]. Целью настоящего исследования

было разработать состав и технологию нового лекарственного средства с наночастицами серебра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали суппозитории, в состав которых в качестве фармацевтической субстанции входил повидаргол, содержащий наночастицы серебра (НД №1781/13).

Опытные и опытно-промышленные серии суппозитория готовили по следующей технологии: на водяной бане при температуре 60–65°C расплавляли компоненты суппозиторной массы, затем серии №1,2,6 охлаждали до температуры 40–42°C, а серии №3,4,5 – до температуры 44–45°C. К охлажденной суппозиторной массе добавляли стабилизатор, повидаргол и перемешивали смесь в течение 15 мин при помощи диспергатора Ultra-turrax T50 при скорости вращения мешалки 6000 оборотов в минуту. Готовую суппозиторную массу разливали в одноразовые ячейки и запаивали их при помощи аппарата DottBonapace 8C. Охлаждение готовых суппозитория проводили при температуре 15°C в течение 15 минут.

Всего приготовлено 6 опытных серий суппозитория (таблица 1).

Опытные и опытно-промышленные серии суппозитория испытывали по следующим показателям: потенциометрическое определение pH, распадаемость суппозитория и пессария, однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства, однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, микробиологическая чистота [12].

Подлинность повидаргола определяли качественными реакциями: 1 – при прибавлении кислоты хлористоводородной

Таблица 1 – Состав опытных серий суппозитория с повидарголом

Основа, №	Состав вспомогательных веществ опытных серий суппозитория					
	Макрогол 400	Макрогол 1000	Макрогол 1500	Макрогол 4000	Полисорбат 80	Стабилизатор
1		+			+	+
2		+				+
3	+		+	+		+
4*	+		+			+
5*	+		+			+
6	+	+				+

Примечание: * – Серия №4 отличалась от серии №5 большим содержанием макрогола 400.

P1 наблюдали белый творожистый осадок, растворяющийся при прибавлении 3 мл раствора аммиака разведенного *P1*. 2 – на стенках пробирки образуется блестящий налет металлического серебра при реакции с раствором аммиака *P* и раствором формальдегида *P*.

Количественное определение повиаргола проводили методом роданометрического титрования.

Исследование антимикробной активности осуществляли методом диффузии в агар с применением цилиндров из нержавеющей стали. Испытуемые образцы суппозитория расплавляли в воде при температуре 40°C, вскрывали первичную упаковку и переносили содержимое в цилиндры. Оставляли при комнатной температуре до затвердевания. На поверхность агара наносили 100 мкл суспензии микроорганизмов с микробной нагрузкой 100 млн. микробных клеток в 1 мл. На засеянную поверхность помещали цилиндры с образцами суппозитория. Антимикробную активность определяли по диаметру зоны задержки роста [13]. В качестве тест-культур использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), гра-

мотрицательные (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Escherichia coli* ATCC 8739) и спорообразующие (*Bacillus subtilis* ATCC 6633) микроорганизмы и грибы (*Candida albicans* ATCC 10231).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Суппозитории всех серий имели торпедовидную форму, гладкую поверхность и воронкообразное углубление.

Установлено, что растворы, полученные в процессе пробоподготовки суппозитория серий №1 и №2, имели pH 4,15–4,28, соответствующий физиологическому значению pH влагалища (4–4,5). Значение pH остальных серий суппозитория было не менее 7,08 (таблица 2). Наименьшее время распадаемости наблюдалось у серии №6, при этом у всех серий оно соответствовало требованиям ГФ РБ. Показано, что эмульгатор полисорбат-80 статистически достоверно не влиял ($p=0,08$) на распадаемость суппозитория с повиарголом (серии №1 и №2) (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели качества опытных серий суппозитория с повиарголом

Номер серии	pH	Распадаемость, мин.	Подлинность	Цвет
1	4,28	22,3±0,3	соответствует	Светло-коричневый
2	4,15	22,0±0,3	соответствует	Светло-коричневый
3	7,98	35,8±0,7	соответствует	Темно-коричневый
4	7,83	26,7±0,2	соответствует	Темно-коричневый
5	7,08	27,5±0,4	соответствует	Темно-коричневый
6	7,21	15,3±0,4	соответствует	Коричневый

Установлено, что с увеличением молекулярной массы макроголов, входящих в состав суппозитория, увеличивается время их распадаемости (рисунок).

При исследовании однородности массы опытных серий суппозитория установлено, что серии №1,2,4–6 полностью соответствуют по этому показателю требованиям ГФ РБ. Наилучшие показатели имели серии №1 и №2 (отклонение массы 0,07% и 0,08%).

Определено, что разница в массе отдельных суппозитория серии №3 достигала 15,7%. Установлено, что на стадии розлива при температуре 44–45°C макрогол 4000, входящий в состав суппозитория, застывал, в то время как остальная

суппозиторная масса оставалась жидкой. При этом он оставался на стенках бункера и частично перекрывал выходное отверстие. При увеличении температуры розлива суппозиторная масса начинала темнеть (таблица 3).

По результатам микробиологических исследований установлено, что суппозитории с повиарголом обладают широким антимикробным эффектом.

Установлено, что серия №2 имеет статистически достоверно более высокую антимикробную активность по отношению к *Escherichia coli* ($p<0,05$), серии №1 и №2 – более высокую активность, чем серии № 5 и №6, по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* ($p<0,05$). Актив-

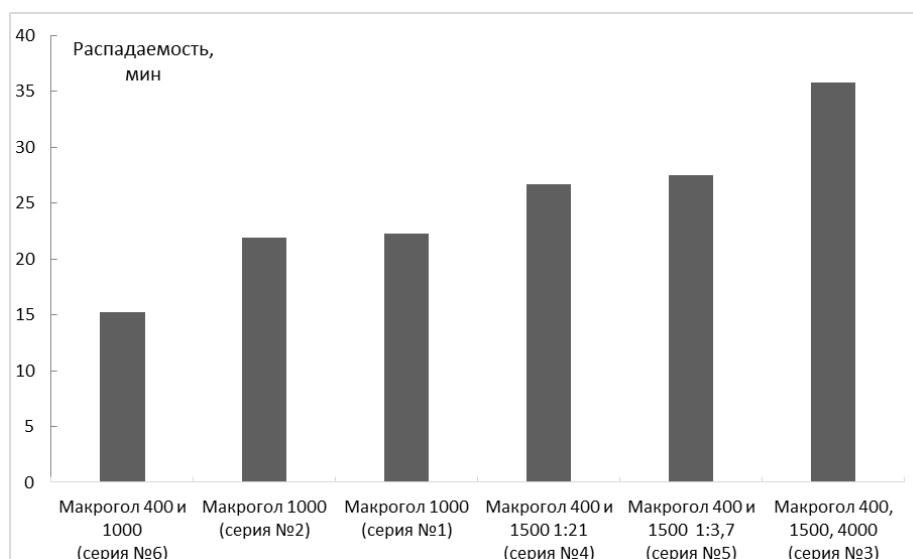


Рисунок – Влияние молекулярной массы макрогола на распадаемость суппозитория

Таблица 3 – Однородность массы опытных серий суппозитория с повидарголом (n=20)

Показатель качества	Номер серии					
	1	2	3	4	5	6
Средняя масса, мг	3003±1	3004±1	2722±225	2994±7	2999±6	2997±5
Диапазон масс суппозитория, мг	3001-3005	3002-3006	2488-2950	2981-3003	2989-3010	2990-3007
Критерий приемлемости, мг	2850 – 3150					
Отклонение в массе, %	0,07	0,08	8,61	0,43	0,38	0,33
Критерий приемлемости, %	5					

ность в отношении *Candida albicans* и грамположительным микроорганизмам у разных серий достоверно не отличалась ($p>0,05$) (таблица 4).

По совокупности всех данных наибольший антимикробный эффект наблюдался у суппозитория, приготовленных на основе №2.

На основе проведенных исследований разработаны состав и технология производства суппозитория с повидарголом (состав №2). Изготовлены 3 опытно-промышленные серии.

Установлено, что опытно-промышленные серии суппозитория с повидарголом соответствуют проекту фармакопейной статьи по всем показателям. Они имеют отклонение от номинального значения массы не более 0,63% (допустимое значение 5%) и величину интервала между массой суппозитория одной серии от 0,07% (серия 2) до 0,20% (серия 3). Показано, что суппозитории имеют однородность содержания повидаргола от 2,9% (серия 3) до 3,34% (серия 2) при критерии приемлемости 15% (таблица 5).

Таблица 4 – Антимикробная активность опытных серий суппозитория с повидарголом

Номер серии	Диаметр зоны ингибирования роста тест-штаммов, мм, n=3				
	<i>E. coli</i> (грамм-)	<i>Ps. aeruginosa</i> (грамм -)	<i>B. subtilis</i> (грамм+)	<i>St. aureus</i> (грамм +)	<i>C. albicans</i>
1	21±1	23±2	23±1	20±2	24±1
2	24±1	25±2	25±2	23±2	25±1
3	17±2	21±1	21±1	20±2	23±1
4	21±1	21±1	21±2	22±1	23±1
5	19±1	18±1	18±1	22±1	22±3
6	22±1	20±1	20±1	20±2	24±1

Таблица 5 – Показатели качества опытно-промышленных серий суппозиторий с повиярголом

Наименование показателя	Опытно-промышленные серии с повиярголом, №			Критерий приемлемости
	1	2	3	
Описание	+	+	+	Суппозитории торпедовидной формы светло-коричневого цвета. Допускается наличие воронкообразного углубления. На продольном срезе допускается наличие воздушного стержня
Однородность массы, мг	3009-3012	3000-3002	3012-3019	2850 – 3150
Подлинность повияргола	+	+	+	Реакция с кислотой хлористоводородной
	+	+	+	Реакция с раствором аммиака
Распадаемость, мин	+	+	+	Не более 60
Однородность дозированных единиц, %	100-103	100-103	101-103	85-115
Количественное содержание повияргола, мг	90,0-91,5	90,0-93,1	91,5-93,1	76,5-103,5
Микробиологическая чистота	+	+	+	Согласно ГФ РБ

Полученные опытно-промышленные серии были заложены в климатические камеры для изучения стабильности и определения сроков годности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определено, что физиологическое значение pH влагалища наблюдалось у растворов, полученных в процессе пробоподготовки суппозиторий с наночастицами серебра серий №1 и №2, приготовленных на основе макрогола 1000. Установлено, что добавление в состав суппозиторий макроголов с высокой молекулярной массой увеличивает время распадаемости. Показано, что использование в составе суппозиторий с повиярголом макрогола 4000 затруднительно, поскольку температура их приготовления ниже, чем температура затвердевания вспомогательного вещества.

Выбран оптимальный состав (серия №2) и температурный режим приготовления суппозиторий (не выше 40–42 °C).

Установлено, что широкий антимикробный спектр действия суппозитории проявляют по отношению к грамотрицательным (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*), грамположительным (*Staphylococcus aureus*), грамположительным и спорообразующим (*Bacillus subtilis*)

микроорганизмам, грибам (*Candida albicans*).

Показано, что опытно-промышленные серии суппозиторий с наночастицами серебра по всем показателям соответствуют спецификации проекта фармакопейной статьи.

SUMMARY

S. E. Rzhessky, V. V. Kuhach
DEVELOPMENT OF VAGINAL
SUPPOSITORIES WITH SILVER
NANOPARTICLES

The article presents the results of research to develop vaginal suppositories with silver nanoparticles. It was selected the composition of excipients (base – macrogol 1000), the main parameters of the process are determined: temperature of preparation of suppository mass, time of dispersing of substance, conditions and time of cooling. It was shown that experimental and pilot series of suppositories fully comply with the project specifications of pharmacopoeia article. They have a deviation from the nominal weight of not more than 0,63%, the deviation from the nominal content of Poviarhol of not more than 3,34%, acceptable disintegration time and microbiological purity.

A wide spectrum of antimicrobial ac-

tion of suppositories against gram-negative, gram-positive microorganisms, fungi was determined.

Keywords: suppositories, silver nanoparticles, Poviargol, antimicrobial activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамонова, И. А. Экспериментальное исследование антибактериального действия наночастиц никеля на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* / И. А. Мамонова, И. В. Бабушкина // Фундаментальные исследования. – 2012, №2. – С. 174–178.

2. Фолманис, Г. Э. Наноразмерные биологически активные материалы / Г. Э. Фолманис, Л. В. Коваленко, И. П. Арсентьева // Нанотехнологии: наука и производство – 2009, №2(3). – С. 56–59.

3. Биосовместимые структуры, содержащие нанокластеры серебра, и их применение для лечения ожогов и язв: исследование безопасности и биоактивности / С. Ф. Антонов [и др.] // Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием: в 2 ч. – 11–12 октября 2007 г. – Новосибирск, 2007. – Ч.2. – С. 9–10.

4. Ржеусский, С. Э. Нанодиагностика фармацевтической субстанции высокодисперсного серебра / С. Э. Ржеусский, В. И. Фадеев // Вестник фармации. – 2013. – № 1. – С. 32–36.

5. Букина, Ю. А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц серебра / Ю. А. Букина, Е. А. Сергеева // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – №14. – С. 170–172.

6. К вопросу о токсичности наночастиц серебра при пероральном введении коллоидного раствора / Е. Н. Петрицкая [и др.]. // Альманах клинической медицины. – 2011, №25. – С. 9–12.

7. Шульгина, Т. А. Антибактериальное действие водных дисперсий наночастиц серебра на грамотрицательные микроорганизмы (на примере *Escherichia coli*) / Т. А. Шульгина, И. А. Норкин, Д. М. Пичиньян

// Фундаментальные исследования. – 2012. – №7. – С. 424–426.

8. Букина, Ю. А. Получение антибактериальных текстильных материалов на основе наночастиц серебра посредством модификации поверхности текстиля неравновесной низкотемпературной плазмой / Ю. А. Букина, Е. А. Сергеева // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – №7. – С. 125–128.

9. Романчук, Ж. В. Эрозии шейки матки [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.gor-roddom2.by/poleznble-stati/59-erozii-shejki-matki>. – Дата доступа: 01.03.2015.

10. Перламутров, Ю. Н. Особенности ведения пациенток с вагинальным дисбиозом, сопровождающимся клиническими признаками воспаления / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Дерматология. Приложение consilium medicum. – №4. – 2011. – С. 3–6.

11. Стратегия технологического развития Республики Беларусь на период до 2015 года / [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://belisa.org.by/ru/nis/gospr/documgospr/b6579861e113a739.html>. Дата доступа: 03.11.2012.

12. Государственная фармакопея Республики Беларусь. – В 3 т. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / УП “Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении”; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Типография “Победа”, 2008. – 472 с.

13. Решедько, Г. К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / Г. К. Решедько, О. У. Стецюк // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – №4, Том 3. – С. 348–354.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,
Ржеусский С. Э.

Поступила 24.05.2015 г.